

Untersuchungen zur diabetogenen Wirkung
von Prednison und Fluocortolon
bei Stoffwechselgesunden

von
Johann Scharf
aus
Marktzeuln

1983 # 50

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. L. Demling

Untersuchungen zur diabetogenen Wirkung von Prednison und Fluocortolon bei Stoffwechselgesunden

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich - Alexander - Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

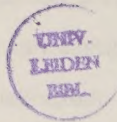
von

Johann Scharf

aus

Marktzeuln

Gedruck mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan:	Prof. Dr. V. Becker
Referent:	Prof. Dr. W. Grabner
Korreferent:	Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 24.01.1983

Meinen lieben Eltern

gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	Einleitung	1
2.	Probanden und Methoden	3
3.	Ergebnisse	5
3.1.	Glukosetoleranz und Insulinsekretion Stoffwechselgesunder unter der Einwirkung oraler Prednison-Applikationen	5
3.1.1.	Glykämieverlauf	5
3.1.2.	Assimilationskoeffizienten	6
3.1.3.	Glukosereaktionsflächen	9
3.1.4.	Verlauf der Insulinsekretion	9
3.1.5.	Insulinreaktionsflächen	11
3.2.	Glukosetoleranz und Insulinsekretion Stoffwechselgesunder unter der Einwirkung oraler Fluocortolon-Applikationen	12
3.2.1.	Glykämieverlauf	12
3.2.2.	Assimilationskoeffizienten	14
3.2.3.	Glukosereaktionsflächen	16
3.2.4.	Verlauf der Insulinsekretion	16
3.2.5.	Insulinreaktionsflächen	18
3.3.	Vergleich der Wirkung oraler Prednison- und oraler Fluocortolon-Applikationen auf Glukosetoleranz und Insulinsekretion Stoffwechselgesunder	19
3.3.1.	Glykämieverlauf	19
3.3.2.	Assimilationskoeffizienten	20
3.3.3.	Glukosereaktionsflächen	20
3.3.4.	Verlauf der Insulinsekretion	21
3.3.5.	Insulinreaktionsflächen	22

4.	Diskussion	23
5.	Zusammenfassung	34
6.	Danksagung	36
7.	Tabellen	37
8.	Literaturverzeichnis	53
9.	Lebenslauf	59

1. Einleitung

Die bereits seit langem bekannte, im Detail jedoch nur lückenhaft untersuchte diabetogene Wirkung natürlicher und synthetischer Glukokortikoide ist in der therapeutischen Praxis immer wieder Gegenstand kontroverser Diskussionen (3, 8, 13, 15, 20, 21, 23, 26, 27, 28). Bei kritischer Betrachtung solcher Auseinandersetzungen fällt auf, daß zumeist nicht vergleichbare Therapieformen und verschiedene Behandlungszeiten Ursache divergierender Meinungsbildungen sind. Darüber hinaus ist über die Äquivalenzbeziehungen der diabetogenen Potenz verschiedener synthetischer Glukokortikoide nur wenig bekannt.

Als Ursache für die diabetogene Wirkung von Glukokortikoiden fand Linke eine Zunahme der Glukoneogenese (15). Anhand tierexperimenteller Untersuchungen mit adrenalectomierten und intakten Ratten, die zweimal pro Tag 0,5 bzw. 2 mg der Kortikoide Hydrocortison, Prednison, 6-Methylprednisolon, Triamcinolon und Dexamethason über eine Magensonde erhielten, wurden in Leberhomogenaten die Aktivitäten der Enzyme Glukose-6-Phosphatase und Fruktose - 1,6-Diphosphatase bestimmt. Hierbei zeigte sich, daß die Aktivitäten dieser Fermente in Abhängigkeit von der applizierten Glukokortikoidmenge direkt mit dem Ausmaß der Glukoneogenese korrelierten (15). Als weitere Ursache für die diabetogene Wirkung von Glukokortikoiden wird ein Insulinantagonismus diskutiert (18, 24). Scriba fand unter 32 Patienten mit normaler Glukosetoleranz 8 Probanden mit pathologischer Reaktion auf die simultane Verabreichung von Glukose und Glukokortikoid. Zudem waren bei diesen 8 Ver-

suchsteilnehmern höhere Insulinkonzentrationen nachzuweisen als bei den 24 Probanden mit normalem Glukose-Kortikoid-Toleranztest. Diese Befunde wurden als Hinweis auf einen kortikoidinduzierten Insulinantagonismus angesehen (24).

Das therapeutische Ziel, ein Glukokortikoid ohne diabetogene Wirkung zu synthetisieren, ist bislang nicht erreicht. Es scheinen jedoch quantitative Unterschiede in der diabetogenen Potenz der verschiedenen Wirkstoffe zu bestehen (10, 15, 20, 24, 26).

Von mehreren Arbeitsgruppen wurde versucht, die diabetogene Aktivität der einzelnen Glukokortikoide zu ermitteln (2, 5, 8, 9, 10, 15, 18, 24, 28, 30).

Die Analyse dieser Studien zeigt indessen, daß die erzielten Resultate erheblich differieren (15, 21, 23, 26, 27, 28). Die von verschiedenen Autoren gewählten und zum Teil beträchtlich voneinander abweichenden Untersuchungsmethoden lassen letztlich keinen direkten Vergleich der diabetogenen Potenz verschiedener Glukokortikoide zu (13, 14, 20, 24). Besser, wenn auch nicht ausreichend dokumentiert ist die diabetogene Wirkung der verschiedenen Glukokortikoide nach einmaliger Stoßbelastung im sog. Kortison-Glukose-Toleranztest (6, 9). Hieraus können aber keine Schlüsse auf das Verhalten der Glukosetoleranz bei langfristiger Verabreichung gezogen werden (2).

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob Glukosetoleranz und Insulinsekretion bei mehrtägiger zirkadianer Applikation einer mittleren therapeutischen Prednison- und Fluocortolondosis beeinflußt werden. Grund dieses orientierenden Vorgehens war das Ziel, die Belange der klinisch-therapeutischen Praxis zu berücksichtigen und Hinweise auf weiterführende Untersuchungen zur diabetogenen Potenz von Glukokortikoiden zu erhalten.

2. Probanden und Methoden

Die Untersuchungen erfolgten an 12 Stoffwechselgesunden (Durchschnittsalter 31 Jahre, mittleres Körpergewicht 64,4 kg, mittlere Körpergröße 171,4 cm - Tab. 1).

In den Familien der Versuchsteilnehmer waren keine Diabeteserkrankungen bekannt. Um diabetische Vorstadien auszuschließen, wurde bei allen Probanden eine orale Glukosebelastung mit dem Oligosaccharidgemisch Dextro-OGT durchgeführt. Den Ergebnissen war zu entnehmen, daß in keinem Falle eine diabetes-suspekte Reaktion vorlag (Tab. 2).

Um feststellen zu können, ob Glukokortikoide während kurzfristiger Behandlungsperioden eine diabetogene Wirkung entfalten, erhielt jeder Versuchsteilnehmer während zweier Versuchsserien an je 10 aufeinanderfolgenden Tagen morgens zwischen 7 und 8 Uhr 20 mg Prednison bzw. 20 mg Fluocortolon oral.

Die beiden Wirkstoffe wurden in randomisierter Reihenfolge appliziert. Zwischen beiden Behandlungsperioden wurde eine Pause von 8 Wochen eingehalten. Zu Beginn und 24 Stunden nach Abschluß jeder Versuchsserie wurde ein intravenöser Glukosetoleranztest durchgeführt. Jeder Proband erhielt jeweils 0,5 g/kg KG Glukose innerhalb von 2 Minuten i.v. Blutentnahmen zu je 7 ml Venenblut erfolgten unmittelbar vor sowie 5, 10, 20, 30, 40, 50 und 60 Minuten nach der Glukoseapplikation.

Die Blutzuckerkonzentrationen wurden enzymatisch (22), die Insulinkonzentrationen radioimmunologisch (11, 29) bestimmt.

Zur Ermittlung der Glukosetoleranz wurde anhand der nachfolgenden Formel die Assimilationskonstante K berechnet (25)

$$K = \frac{\ln 2 \times 100}{T}$$

Dabei ist T die Halbwertszeit der Glukosekonzentration.

Darüber hinaus wurden für Glukose und Insulin die unkorrigierten sowie die korrigierten Reaktionsflächen bestimmt.

Aus den gefundenen Resultaten wurden zunächst - nach Prüfung auf Normalverteilung mit dem Kolmogoroff-Smirnow-Test für die Güte der Anpassung - die Mittelwerte und Streuungsmaße geschätzt. Bei Stichproben aus normalverteilten Grundgesamtheiten wurden dann deren Varianzen auf Homogenität geprüft. Die Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede erfolgte entweder mit dem t-Test oder mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen.

3. Ergebnisse

3.1. Glukosetoleranz und Insulinsekretion Stoffwechselgesunder unter der Einwirkung oraler Prednison-Applikationen

3.1.1. Glykämieverlauf

Die intraindividuell im intravenösen Glukosetoleranztest zu Beginn und nach Abschluß der zirkadian erfolgten Prednisonapplikationen gemessenen Blutzuckerkonzentrationen wiesen nur geringfügige Unterschiede auf.

Der Ausgangswert vor der ersten Steroidverabreichung betrug 86,9 mg/dl, der korrespondierende Wert am Ende der Behandlungsperiode 84,7 mg/dl. Die 5 Minuten nach intravenöser Bolusgabe von 0,5 g Glukose pro kg Körpergewicht gemessene Spitzenkonzentration ergab vor der Prednisonapplikation den Wert von 279,5 mg/dl, danach den von 281,6 mg/dl. In der Folgezeit war der Glykämieverlauf unter beiden Versuchsbedingungen durch einen kontinuierlichen Abfall gekennzeichnet.

Die weiteren ohne Kortikoideinwirkung registrierten Glukosekonzentrationen lagen bei 255,5 mg/dl nach 10, 218,3 mg/dl nach 20, 189,8 mg/dl nach 30, 158,2 mg/dl nach 40, 135,9 mg/dl nach 50 und 115,4 mg/dl nach 60 Minuten.

Die zu den gleichen Versuchszeitpunkten am Ende der Steroidmedikation ermittelten Serumglukosekonzentrationen lagen bei 259,0 mg/dl nach 10,

211,0 mg/dl nach 20, 169,3 mg/dl nach 30, 142,1 mg/dl nach 40, 120,3 mg/dl nach 50 und 104,1 mg/dl nach 60 Minuten (Abb. 1, Tab. 3).

Aus Abbildung 2, die eine halblogarithmische Aufzeichnung des Glykämieverlaufes wiedergibt, geht hervor, daß die Serum-Glukose-Konzentrationen vor und nach Kortikoid-Applikation exponentiell abfallen. Darüber hinaus fällt auf, daß die am Ende der Steroidperiode gemessenen Serumglukosekonzentrationen geringfügig unter den Kontrollwerten zu Beginn der Versuchsserie liegen.

3.1.2. Assimilationskoeffizienten

Der zu Beginn der Versuchsperiode berechnete Assimilationskoeffizient betrug 1,793, der nach 10tägiger oraler Prednison-Applikation gefundene 2,149. Diese Differenz war im Wilcoxon-Test signifikant (p zwischen 0,05 und 0,01). (Abb. 2, Tab. 9 a.)

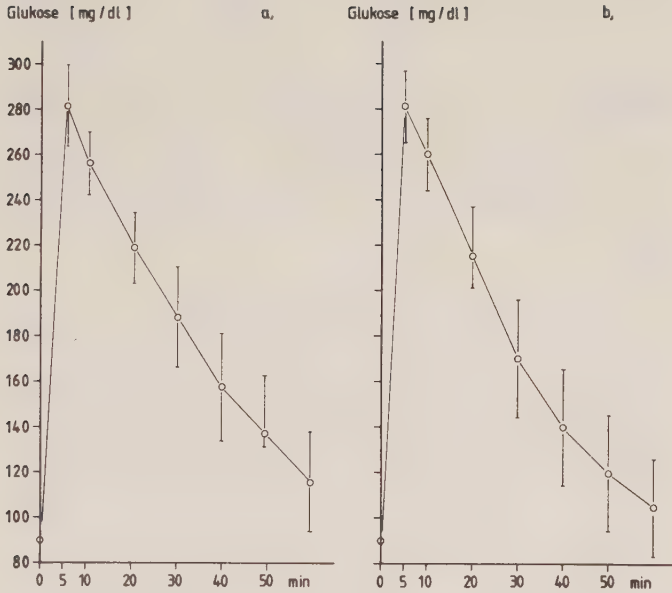


Abbildung 1:

Serum-Glukosekonzentrationen (mg/dl) von Stoffwechsel-
gesunden ($n = 12$) vor und nach intravenöser Applikation
von 0,5 g Glukose/kg Körpergewicht

a) zu Versuchsbeginn

b) nach 10tägiger Verabreichung von 20 mg Prednison/d

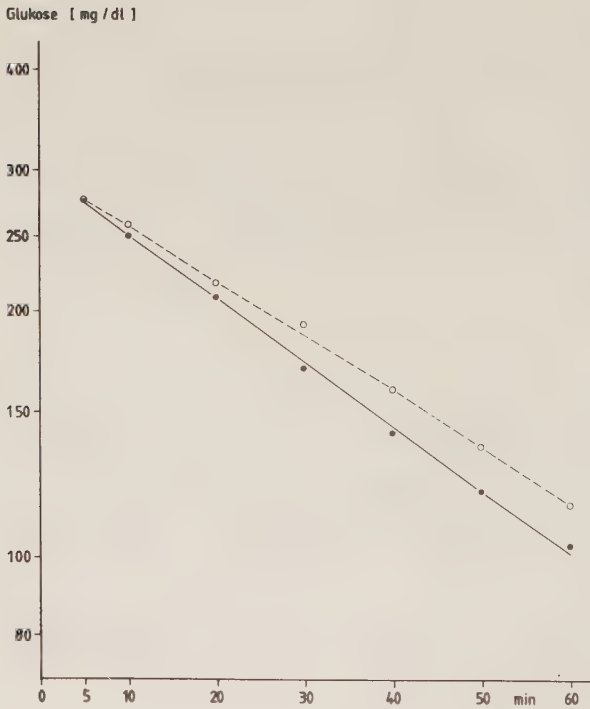


Abbildung 2:

Graphische Darstellung der Glukoseassimilation von Stoffwechselgesunden ($n = 12$)

o-o-o zu Versuchsbeginn

●-●-● nach 10tägiger Verabreichung von 20 mg Prednison/d

3.1.3. Glukosereaktionsflächen

Der Ausgangswert der unkorrigierten Glukosereaktionsflächen betrug vor der Prednisonverabreichung 54,7 Flächeneinheiten, danach 52,0 Flächeneinheiten. Der statistische Vergleich ergab keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$).

Die gleichzeitig bestimmten korrigierten Reaktionsflächen betrugen 29 Flächeneinheiten vor und 27 Flächeneinheiten nach Steroidapplikation. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant ($p > 0,05$). (Tab. 7).

3.1.4. Verlauf der Insulinsekretion

Die basal gemessenen Insulinkonzentrationen betrugen 15,0 $\mu\text{E/ml}$ zu Versuchsbeginn und 15,1 $\mu\text{E/ml}$ am Ende der Wirkstoffperiode. Die B-Zellen-Stimulation mit intravenös applizierter Glukose bewirkte ohne den Einfluß von Prednison einen Anstieg der Insulinkonzentration, die nach 5 Minuten mit 48,1 $\mu\text{E/ml}$ ein Maximum erreichte. Danach fiel der Insulinspiegel langsam ab. Die in der Folgezeit ermittelten Insulinkonzentrationen betrugen 39,9 $\mu\text{E/ml}$ nach 10, 33,0 $\mu\text{E/ml}$ nach 20, 33,1 $\mu\text{E/ml}$ nach 30, 29,9 $\mu\text{E/ml}$ nach 40, 30,7 $\mu\text{E/ml}$ nach 50 und 24,8 $\mu\text{E/ml}$ nach 60 Minuten (Abb. 3 a, Tab. 5 a).

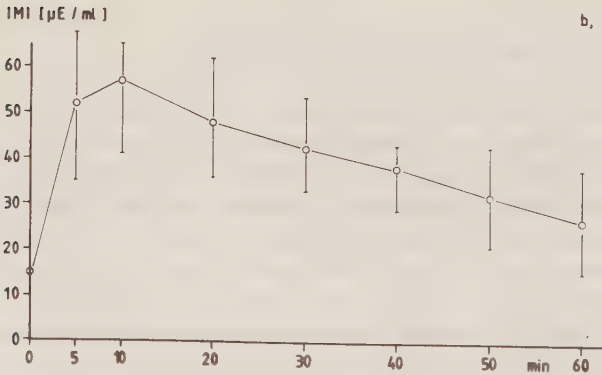
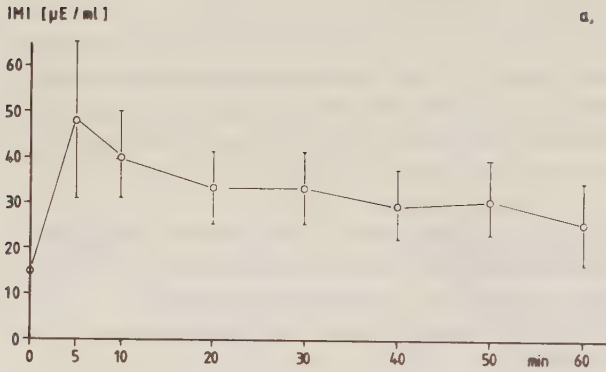


Abbildung 3:

Serum-Insulinkonzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) von Stoffwechsel-
gesunden ($n = 12$) vor und nach intravenöser Applikation
von 0,5 g Glukose/kg Körpergewicht

a) zu Versuchsbeginn

b) nach 10tägiger Verabreichung von 20 mg Prednison/d

Die korrespondierenden Hormonkonzentrationen nach Abschluß der oralen Prednisonapplikationen betrugen unter den gleichen Testbedingungen 52,0 $\mu\text{E/ml}$ nach 5, 57,3 $\mu\text{E/ml}$ nach 10, 48,3 $\mu\text{E/ml}$ nach 20, 42,8 $\mu\text{E/ml}$ nach 30, 38,0 $\mu\text{E/ml}$ nach 40, 31,5 $\mu\text{E/ml}$ nach 50 und 26,0 $\mu\text{E/ml}$ nach 60 Minuten.

Kennzeichen dieser Sekretionskinetik war demnach die später erreichte und höhere Spitzenkonzentration mit nachfolgend rascherem Abfall des Hormonspiegels. (Abb. 3 b, Tab. 5 b)

3.1.5. Insulinreaktionsflächen

Die nach intravenöser B-Zellen-Stimulation mit Glukose bestimmten Insulinreaktionsflächen waren nach vorausgegangener Prednisongabe größer als ohne den Einfluß dieses Steroids.

Die nicht korrigierte Fläche zu Beginn der Versuche betrug 39,5 Flächeneinheiten, nach der Einnahme von Prednison 50,7 Flächeneinheiten. (Tab. 10 a)

Dieser Zuwachs war aufgrund des statistischen Vergleichs signifikant (p zwischen 0,05 und 0,01).

Der Vergleich der korrigierten Reaktionsflächen mit 21,3 Flächeneinheiten vor und 32,5 Flächeneinheiten nach der Kortikoidverabreichung konnte diesen signifikanten Unterschied bestätigen (p zwischen 0,05 und 0,01). (Tab. 10 b)

3.2. Glukosetoleranz und Insulinsekretion Stoffwechselgesunder unter der Einwirkung oraler Fluocortolon-Applikationen

3.2.1. Glykämieverlauf

Der Verlauf der Blutzuckerkonzentrationen der einzelnen Probanden im intravenösen Glukosetoleranztest nach Abschluß der zirkadian erfolgten Fluocortolon-Applikationen zeigte nur geringe Abweichungen von den zu Versuchsbeginn ermittelten Werten.

Die basale Konzentration vor der Steroidverabreichung betrug 89,9 mg/dl, der korrespondierende Wert am Ende der Behandlungsperiode 86,3 mg/dl. 5 Minuten nach intravenöser Bolusgabe von 0,5 g Glukose pro kg Körpergewicht wurde der Spitzenwert erreicht. Er lag bei 285,2 mg/dl vor, bei 282,3 mg/dl nach Fluocortolon-Applikation.

Die in der Folgezeit ohne Kortikoideinwirkung registrierten Glukosekonzentrationen betrugen 256,8 mg/dl nach 10, 209,8 mg/dl nach 20, 171,5 mg/dl nach 30, 145,5 mg/dl nach 40, 127,8 mg/dl nach 50 und 88,0 mg/dl nach 60 Minuten.

Nach vorausgegangener Fluocortolonapplikation wurden folgende Werte gemessen:

248,2 mg/dl nach 10, 199,1 mg/dl nach 20, 162,0 mg/dl nach 30, 130,8 mg/dl nach 40, 112,5 mg/dl nach 50 und 96,5 mg/dl nach 60 Minuten. (Abb. 4, Tab. 4)

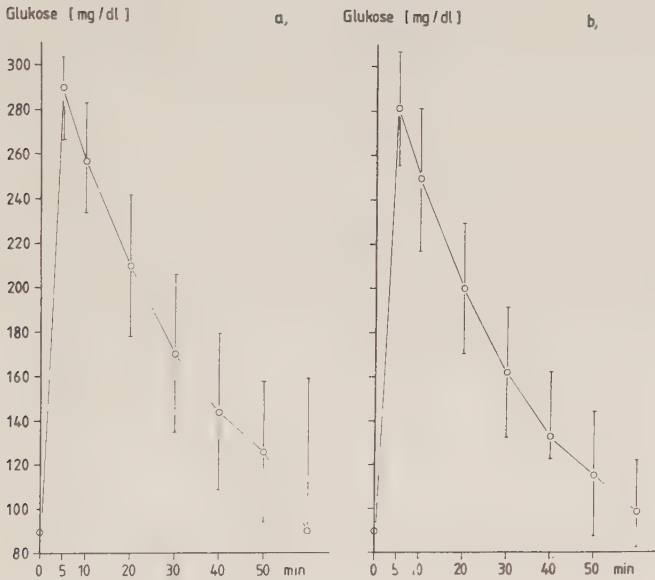


Abbildung 4:

Serum-Glukosekonzentrationen (mg/dl) von Stoffwechsel-
gesunden ($n = 12$) vor und nach intravenöser Applikation
von 0,5 g Glukose/kg Körpergewicht

- a) zu Versuchsbeginn
- b) nach 10tägiger Verabreichung von 20 mg
Fluocortolon/d

Die halblogarithmische Darstellung des Glykämieverlaufes (Abb. 5) zeigte unter beiden Versuchsbedingungen eine Gerade. Dies entspricht einem exponentiellen Abfall der Serum-Glukosekonzentrationen.

Der direkte Vergleich korrespondierender Werte zeigt, daß die Glukosekonzentrationen nach Fluocortolon-Einnahme, mit Ausnahme des 60-Minuten-Wertes, stets unter den Vergleichswerten zu Versuchsbeginn lagen.

3.2.2. Assimilationskoeffizienten

Nach 10tägiger Einnahme von Fluocortolon war ein Anstieg des Assimilationskoeffizienten von 2,226 auf 2,568 zu verzeichnen. (Abb. 5, Tab. 9 b)

Im Wilcoxon-Test ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$).

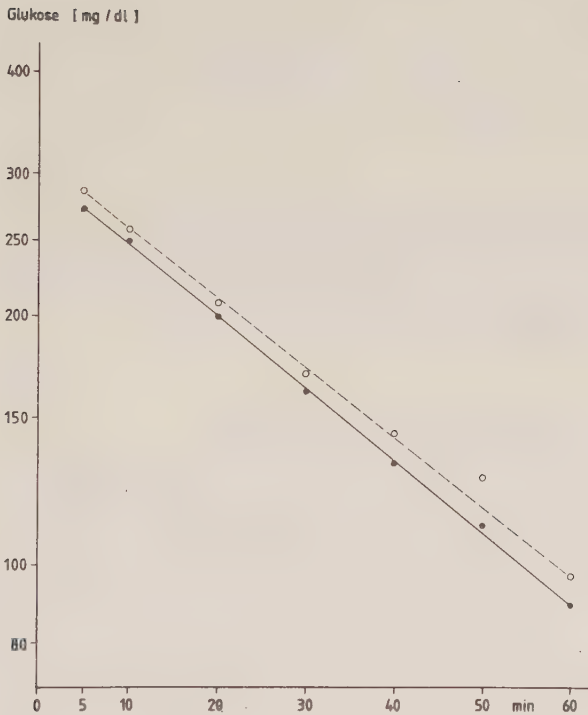


Abbildung 5:

Graphische Darstellung der Glukoseassimilation von Stoffwechselgesunden (n = 12)

o-o-o zu Versuchsbeginn

●-●-● nach 10tägiger Verabreichung von 20 mg Fluocortolon/d

3.2.3. Glukosereaktionsflächen

Der Mittelwert der unkorrigierten Reaktionsflächen zu Versuchsbeginn betrug 53,0 Flächeneinheiten, nach Fluocortolon-Einnahme 49,5 Flächeneinheiten. Auch dieser Unterschied war im Wilcoxon-Test nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die gleichzeitig bestimmten korrigierten Reaktionsflächen betrugen 27,0 Flächeneinheiten vor und 24,2 Flächeneinheiten nach Steroidapplikation (Tab. 8). Der statistische Vergleich ergab keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$).

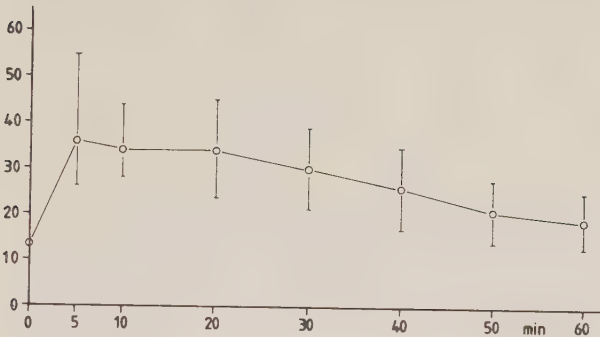
3.2.4. Verlauf der Insulinsekretion

Zu Versuchsbeginn betrug die basale Insulinkonzentration 13,2 $\mu\text{E/ml}$, der korrespondierende Wert nach Steroidapplikation lag bei 14,8 $\mu\text{E/ml}$.

Die intravenöse Bolusgabe von 0,5 g Glukose pro kg Körpergewicht bewirkte einen reaktiven Anstieg der Seruminsulinkonzentrationen. Ohne Steroideinfluß wurde bereits nach 5 Minuten mit 37 $\mu\text{E/ml}$ der Maximalwert erreicht. Die folgenden, ohne Steroideinwirkung gemessenen Insulinkonzentrationen lagen bei 35,0 $\mu\text{E/ml}$ nach 10, 35,1 $\mu\text{E/ml}$ nach 20, 31,2 $\mu\text{E/ml}$ nach 30, 27,1 $\mu\text{E/ml}$ nach 40, 22,4 $\mu\text{E/ml}$ nach 50 und 20,7 $\mu\text{E/ml}$ nach 60 Minuten. (Abb. 6 a, Tab. 6 a)

IMI [$\mu\text{E/ml}$]

a,



IMI [$\mu\text{E/ml}$]

b,

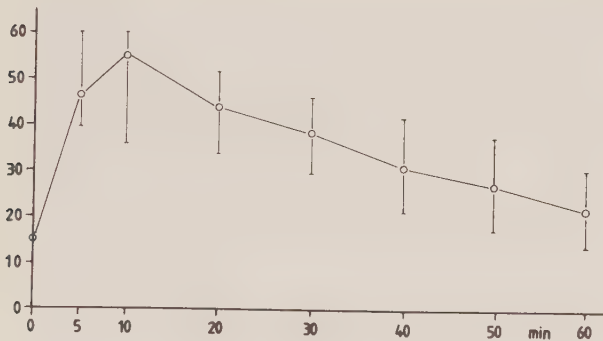


Abbildung 6:

Serum-Insulinkonzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) von Stoffwechselgesunden ($n = 12$) vor und nach intravenöser Applikation von 0,5 g Glukose/kg Körpergewicht

- a) zu Versuchsbeginn
- b) nach 10tägiger Verabreichung von 20 mg Fluocortolon/d

Nach Fluocortolon-Einnahme betrug die Seruminsulinkonzentration bereits nach 5 Minuten 46,5 $\mu\text{E/ml}$. Der Maximalwert von 55,5 $\mu\text{E/ml}$ wurde nach 10 Minuten erreicht. Danach fiel die Insulinkonzentration wieder ab. Die Messungen ergaben 43,8 $\mu\text{E/ml}$ nach 20, 38,6 $\mu\text{E/ml}$ nach 30, 31,2 $\mu\text{E/ml}$ nach 40, 27,6 $\mu\text{E/ml}$ nach 50 sowie 22,8 $\mu\text{E/ml}$ nach 60 Minuten.

Die Insulinsekretionskinetik unter Fluocortolon-Einwirkung war demnach durch eine verzögert erreichte und höhere Spitzenkonzentration sowie durch einen rascheren Abfall des Hormonspiegels charakterisiert. (Abb. 6 b, Tab. 6 b)

3.2.5. Insulinreaktionsflächen

Die nach intravenöser B-Zellen-Stimulation mit Glukose bestimmten Insulinreaktionsflächen waren nach vorausgegangener Fluocortolon-Einnahme größer als ohne den Einfluß dieses Steroids. Die nicht korrigierte Fläche betrug vor Medikation 37,6 Flächeneinheiten, nach Fluocortolon-Einnahme 46,5 Flächeneinheiten. (Tab. 11 a)

Im Wilcoxon-Test erwies sich dieser Flächenzuwachs als signifikant (p zwischen 0,05 und 0,01).

Die korrigierten Reaktionsflächen verhielten sich analog. Der Anstieg von 17,7 Flächeneinheiten auf 28,3 Flächeneinheiten nach Kortikoid-Verabreichung war statistisch ebenfalls signifikant (p zwischen 0,05 und 0,01). (Tab. 11 b)

3.3. Vergleich der Wirkung oraler Prednison- und oraler Fluocortolon-Applikationen auf Glukosetoleranz und Insulinsekretion Stoffwechselgesunder

3.3.1. Glykämieverlauf

Die Blutzuckerkonzentrationen im intravenösen Glukosetoleranztest wiesen nach Verabreichung der beiden Kortikoide nur geringfügige Unterschiede auf. Der Nüchternblutzucker nach Prednison-Einnahme lag bei 84,7 mg/dl, nach Fluocortolon-Applikation bei 86,3 mg/dl.

Die Glukosekonzentrationen im intravenösen Glukosetoleranztest lagen am Ende der Prednisonperiode bei 281,6 mg/dl nach 5, 259,0 mg/dl nach 10, 211,0 mg/dl nach 20, 169,3 mg/dl nach 30, 142,1 mg/dl nach 40, 120,3 mg/dl nach 50 und 104,1 mg/dl nach 60 Minuten. (Abb. 1 b, Tab. 3 b)

Die korrespondierenden Werte nach Fluocortolon-Einnahme betrugen:

282,3 mg/dl nach 5, 248,2 mg/dl nach 10, 199,1 mg/dl nach 20, 162,0 mg/dl nach 30, 130,8 mg/dl nach 40, 112,5 mg/dl nach 50 und 96,5 mg/dl nach 60 Minuten. (Abb. 4 b, Tab. 4 b)

Die halblogarithmischen Darstellungen (Abb. 2, Abb. 5) des Glykämieverlaufes zeigen, daß die Serum-Glukosekonzentrationen sowohl nach Prednison- als auch nach Fluocortolon-Applikation exponentiell abfallen.

3.3.2. Assimilationskoeffizienten

Nach 10tägiger oraler Prednison-Applikation stieg der K-Wert von 1,793 auf 2,149 um den Betrag von 0,356 an.

Fluocortolon bewirkte einen Anstieg des Assimilationskoeffizienten von 2,226 auf 2,568. Der Zuwachs betrug somit 0,342. (Tab. 9)

Die statistische Auswertung im Wilcoxon-Test ergab zwischen beiden Steroiden keinen signifikanten Unterschied im Verhalten des Assimilationskoeffizienten ($p > 0,05$).

3.3.3. Glukosereaktionsflächen

Der Ausgangswert der unkorrigierten Reaktionsflächen betrug vor Prednison-Verabreichung 54,7 Flächeneinheiten, danach 52,0 Flächeneinheiten. Die Flächendifferenz betrug demnach 2,7 Flächeneinheiten (Tab. 7 a), der entsprechende Wert unter Fluocortolon-Einnahme betrug 3,5 Flächeneinheiten. (Tab. 8 a)

Die statistische Auswertung dieser Resultate ergab keinen signifikanten Unterschied in der Wirkung beider Medikamente ($p > 0,05$).

Ein Vergleich der Differenzen der korrigierten Reaktionsflächen mit 2,3 Flächeneinheiten nach Prednison- und 1,8 Flächeneinheiten nach Fluocortolon-Einnahme bestätigte den fehlenden Wirkungsunterschied ($p > 0,05$). (Tab. 5 b, 8 b)

3.3.4. Verlauf der Insulinsekretion

Auch im Verhalten der Insulinsekretion war zwischen beiden Kortikoiden kein signifikanter Unterschied festzustellen.

Die im intravenösen Glukosetoleranztest gemessenen Spitzenkonzentrationen, die nach 10 Minuten erreicht wurden, betrugen nach vorausgegangener Prednison-Applikation 57,3 $\mu\text{E/ml}$, nach Fluocortolonverabreichung 55,5 $\mu\text{E/ml}$. Nach Erreichen der Spitzenwerte fielen die Insulinkonzentrationen rasch wieder ab. (Abb. 3 b, Abb. 8 b)

3.3.5. Insulinreaktionsflächen¹⁾

Am Ende der Behandlungsperioden war für beide Kortikoide ein statistisch signifikanter Zuwachs der nicht korrigierten Insulin-Reaktionsflächen festzustellen.

Er betrug nach Prednison-Gabe 11,2 Flächeneinheiten (Tab. 10 a), nach Fluocortolon-Applikation 8,91 Flächeneinheiten (Tab. 11 a).

Der statistische Vergleich dieser Reaktionen ergab keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$) in der Wirkung beider Substanzen.

Auch der Anstieg der korrigierten Reaktionsflächen von 11,2 Flächeneinheiten nach Prednison- und 10,6 Flächeneinheiten nach Fluocortolonmedikation ergab keinen signifikanten Unterschied in der Wirkung beider Kortikoide ($p > 0,05$). (Tab. 10 a, Tab. 10 b)

4. Diskussion

Der diabetogene Effekt zählt zu den typischen Nebenwirkungen einer Glukokortikoidbehandlung. Aus der klinischen Praxis geht jedoch hervor, daß die individuelle Reaktion auf das verabreichte Kortikoid vielfach sehr unterschiedlich ist. Darüber hinaus fällt bei vielen Patienten auf, daß trotz höherer Dosierung eines Glukokortikoids keine Glukosetoleranzstörungen auftreten. Dies gilt insbesondere für kurzfristige Behandlungsperioden, die den Zeitraum von 2 - 3 Wochen nicht wesentlich überschreiten. Diese Beobachtung trifft vor allem für Kranke ohne familiäre Diabetesbelastung und ohne praedisponierende Faktoren wie Übergewicht und Fettsucht zu.

Anhand tierexperimenteller Untersuchungen an Meer-schweinchen (12) konnte gezeigt werden, daß Gluko-kortikoidapplikationen eine Hyperplasie der Langerhans'schen B-Zellen hervorrufen. Hiernach wäre es denkbar, daß die Manifestation einer Glukose-toleranzstörung zumindest vorübergehend über eine vermehrte Insulinsekretion kompensiert wird.

Da die Frage der diabetogenen Wirkung der einzelnen Glukokortikoide bei kurzfristiger Anwendung von verschiedenen Klinikern unterschiedlich beurteilt wird, ergab sich die Frage, ob Glukokortikoide bei einer in der Praxis üblichen zirkadianen Applikationsweise und einer Therapiedauer von 10 Tagen eine diabetogene Wirkung entfalten. Da bislang auch keine konkreten Angaben über die immer wieder diskutierte unterschiedliche diabetogene Potenz von Gluko- und Mineralokortikoiden vorliegen, lag es nahe, das

Glukokortikoid Prednison und das Kortikoid Flucortolon, dem die sterische Konfiguration des Mineralkortikoids Corticosteron zugrunde liegt, zu vergleichen.

Über die diabetogene Wirkung der verschiedenen Kortikoide finden sich in der Literatur zum Teil erheblich voneinander abweichende Angaben (15, 21, 23, 26, 27, 28).

Scriba (24) schreibt: "Man ist erstaunt, wie wenig quantitative klinisch-pharmakologische Daten über Kortikoid-Wirkungen und Nebenwirkungen beim Menschen zu finden sind und wie oft sie überhaupt fehlen". Ein wesentlicher Grund für die divergierenden Aussagen sind die zum Teil sehr unterschiedlichen Versuchsbedingungen (13, 14), die für das Studium solcher Fragen gewählt wurden.

Nach Kaiser (14) sind die Literaturangaben zur diabetogenen Potenz der verschiedenen synthetischen Glukokortikoide je nach Art des zugrunde liegenden Krankheitsbildes, Höhe der eingesetzten Dosis, Dauer der Verabreichung und Wahl des Präparates so verschieden, daß sich daraus keine brauchbaren Richtlinien für die therapeutische Praxis ableiten lassen. Obwohl dem Dexamethason die stärkste, dem Prednison zumeist die geringste diabetogene Potenz zugesprochen wird, zeigt sich in den Angaben zur Wirkungsrelation dieser beiden Substanzen, die mit 4 : 1 bis zu 25 : 1 beziffert wird, die Unsicherheit in diesen klinisch bedeutsamen Fragen.

Fiegel (8, 9) untersuchte den blutzuckersteigernden Effekt von 8 verschiedenen Cortisol-Derivaten im Akutversuch. Hierzu wurden Patientengruppen (insbesondere Herz- und Kreislaufkranke) gebildet, die zwischen 25 und 40 Probanden im Alter von 40 bis zu 65 Jahren umfaßten. Die orale Verabreichung der verschiedenen Glukokortikoide erfolgte um 6.00 Uhr, um 10.00 Uhr und um 14.00 Uhr. Zum Zeitpunkt der letzten Kortikoidapplikation um 14.00 Uhr erfolgte die orale Belastung mit 50,0 g Glukose. Blutzuckermessungen wurden um 17.00 Uhr und um 18.00 Uhr durchgeführt. Zudem erfolgten um 18.00 Uhr Messungen der Glukosekonzentrationen im Urin. Die 8 von Fiegel untersuchten Wirkstoffe wurden in sogenannten Äquivalenzdosen verabreicht; d. h. 3 x 20 mg Prednison/Prednisolon, 3 x 24 mg 16-Methylenprednisolon, 3 x 16 mg 6-Methylprednisolon, 3 x 12 mg Triamcinolon, 3 x 8,25 mg Fluprednisolon, 3 x 8,0 mg Paramethason, 3 x 2,5 mg Dexamethason und 3 x 2,0 mg Betamethason.

Fiegel kam aufgrund der gefundenen Resultate zu der Auffassung, daß Prednison, Prednisolon, 16-Methylenprednisolon, 6-Methylprednisolon und Dexamethason eine "etwa gleiche" diabetogene Potenz besitzen. Demgegenüber fielen Blutzuckeranstieg und Harnzuckerausscheidung nach Verabreichung von Betamethason, Fluprednisolon und Paramethason "unterschwellig" aus. Es fällt auf, daß Fiegel bei seinen vergleichenden Untersuchungen von nicht näher definierten Äquivalenzdosen ausging. Da die diabetogene Potenz der 8 untersuchten Cortisol-Derivate bis dahin noch nicht bekannt war, wäre es zweckmäßiger gewesen, von gleichen Wirkstoffmengen auszugehen. Anlaß zur kritischen

Interpretation dieser Studie ist auch das Fehlen einer exakten statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse. Lediglich zu den Vergleichen von Prednisolon und 16-Methylenprednisolon finden sich entsprechende Angaben. Darüber hinaus berechtigt eine solche Untersuchung nicht dazu, Richtlinien für die Behandlung anzugeben. Es kann vor allem nicht akzeptiert werden, die im Akutversuch ermittelten Resultate auf die diabetogene Kortikoidwirkung unter Langzeitbedingungen zu übertragen (2).

Zicha (30) führte bei 80 Patienten vergleichende Akutversuche zum Einfluß von Prednisolon, Paramethason und Betamethason auf die orale und auf die intravenöse Glukosetoleranz durch. Hierzu wurden bei 20 Patienten eines nicht ausgewählten Krankengutes drei orale Doppelbelastungen mit Glukose vorgenommen, eine Belastung ohne Glukokortikoidzusatz, eine andere mit 25 mg Prednisolon und eine weitere mit 10 mg Paramethason intravenös. Weitere 20 Patienten erhielten unter den gleichen Bedingungen an Stelle von Paramethason 4 mg Betamethason. Bei einem Kollektiv von weiteren 20 Versuchspersonen erfolgten je drei intravenöse Belastungen mit Glukose. Eine dieser Belastungen wurde ohne Glukokortikoidzusatz vorgenommen, bei einer weiteren wurden 25 mg Prednisolon und bei einer dritten wurden 10 mg Paramethason iv. appliziert. Eine letzte Gruppe von 20 Fällen erhielt ebenfalls dreimal Glukose iv.; hier wurden statt Paramethason 4 mg Betamethason iv. injiziert. Die Versuche mit oraler Glukose-Doppelbelastung ergaben bei Anwendung von Betamethason einen geringeren, bei Zusatz von Paramethason einen wenig

stärker ausgeprägten glukosesteigernden Effekt gegenüber Prednisolon. Dagegen ließen die intravenösen Belastungen mit Glukose keine unterschiedlichen Wirkungen von Prednisolon, Paramethason und Betamethason erkennen.

Auch Zicha ging bei seinen Untersuchungen von unterschiedlichen Wirkstoffmengen aus. Somit läßt auch diese Arbeit keine Aussagen zur diabetogenen Potenz von Glukokortikoiden zu. Zudem wurden Patienten mit verschiedenen Erkrankungen und somit auch nicht vergleichbaren Störeinflüssen auf den Glukosestoffwechsel untersucht.

Schubert und Schulte (23) prüften die diabetogene Potenz verschiedener Glukokortikoide bei längerfristiger Applikation. 214 Patienten mit verschiedenen Indikationen für Steroidbehandlungen wurden in die Studie aufgenommen. Ziel der Untersuchung war die Ermittlung der diabetogenen Wirkung in Abhängigkeit von Art, Dauer und Dosis der eingesetzten Glukokortikoide. Bei der Verabreichung von Prednisolon variierte die mittlere Tagesdosis zwischen 5,0 mg und 500,0 mg, die Therapiedauer zwischen 3 und 317 Tagen. Als Kriterien für die diabetogene Potenz der Glukokortikoide wurden die Zeit bis zum Auftreten einer Glukosurie, die maximalen Nüchternblutzuckerwerte, die Harnzuckertagesausscheidungen und das Auftreten einer Acetonurie berücksichtigt. Bei 30 Patienten trat eine Glukosurie auf; bei Prednisolondosen bis zu 20 mg/d in 3,5 %, bei Tagesdosen von 50 - 100 mg in 27,8 % der behandelten Fälle. Die ausgeprägteste diabetogene Potenz wurde dem Dexamethason zugeschrieben. Es folgten Prednisolon

und 6-Methylprednisolon. Die mit Triamcinolon und Desoxycorticosteronacetat behandelten Gruppen ließen wegen der geringen Probandenzahl nur unverbindliche Aussagen zu. Die nicht standardisierten Versuchsbedingungen auch dieser Studie machen die Problematik derartiger Untersuchungen deutlich. Die erhebliche Variationsbreite der Glukokortikoiddosis und die zum Teil erheblichen Unterschiede der Therapiedauer lassen keine korrekten Wirkstoffvergleiche zu. Ferner wurde von Schubert und Schulte auf eine statistische Auswertung verzichtet. Darüber hinaus ist die Interpretation dieser Arbeit durch den fehlenden intraindividuellen Vergleich erschwert. Mit Fehlerquellen ist auch das Kriterium der Glukosurie zur Ermittlung der diabetogenen Potenz verschiedener Glukokortikoide belastet. Glukosurien können beispielsweise auch als posthyperglykämische Glukosurie, als renale Glukosurie oder infolge von Leberfunktionsstörungen auftreten.

Breuer (5) untersuchte bei 19 Patienten die Wirkung verschieden hoher und zirkadian verabreichter Fluocortolondosen auf die Stickstoffausscheidung im Urin sowie auf den Nüchternblutzuckerspiegel. Eine 6- bis 8tägige orale Gabe von 20, 40 oder 48 mg Fluocortolon pro die blieb ohne Wirkung auf den Nüchternblutzuckerspiegel. Soweit die Arbeit von Breuer einen Vergleich mit der eigenen Studie zuläßt, fällt auf, das Prednison und Fluocortolon bei limitierter Applikationsdauer bis zu 10 Tagen keinen Einfluß auf den Nüchternblutzuckerspiegel hatten. In der eigenen Arbeit ergab die statistische Auswertung der Glukosereaktionsflächen, daß

Prednison und Fluocortolon unter den gewählten Versuchsbedingungen keine signifikante Änderung der Glukosetoleranz bei Stoffwechselgesunden bewirkten. Bemerkenswert war die Beobachtung, daß die Glukose-Assimilationskonstante nach Prednisonapplikation signifikant anstieg und nach Fluocortolonverabreichung keine signifikante Änderung ergab. Da jedoch die Glukosereaktionsflächen nach Verabreichung beider Wirkstoffe keinen signifikanten Unterschied zeigten und auch eine erhebliche interindividuelle Schwankung in den K-Werten nachzuweisen war (Tab. 9), muß dieses Resultat mit Zurückhaltung interpretiert werden. Berechtigt ist indessen die Aussage, daß es bei Gesunden nach 10tägiger oraler Gabe von Prednison und Fluocortolon in einer Dosierung von 20 mg/d zu keiner Verminderung der Glukosetoleranz kommt.

Interessante Ergebnisse erzielte auch Bastenie (2). Er untersuchte den Einfluß von Cortison auf die Glukoseassimilationskoeffizienten bei 18 Patienten mit rheumatoider Arthritis, Asthma oder Periarthritis. Aus dieser Arbeit gehen jedoch Applikationsform und Tagesdosis nicht hervor. Intravenöse Glukosebelastungen wurden vor Versuchsbeginn sowie nach Verabreichung von 1, 2, 3 und 10 Gramm Cortison-Gesamtdosis durchgeführt. Nach Gabe einer Gesamtdosis von einem Gramm wurde eine statistisch signifikante Abnahme des K-Wertes von 1,84 auf 1,22, somit also eine Verminderung der Glukosetoleranz festgestellt. Nach der Verabreichung der Gesamtdosis von 3 Gramm war keine signifikante Abnahme des K-Wertes festzustellen, nach Behandlung mit der Gesamtdosis von 10 Gramm ergab sich sogar ein signifi-

kanter Anstieg der Glukoseassimilationskonstante. Unter Berücksichtigung der gesamten Beobachtungsdauer fiel auf, daß die Glukoseutilisation nach 7 Tagen vermindert, nach 2 Wochen mit der zu Versuchsbeginn vergleichbar und nach 3 Wochen sogar angestiegen war.

In der eigenen Studie wurde zur Erfassung der diabetogenen Potenz von Prednison und Flucortolon in Ergänzung zur Glukoseutilisation die Insulinsekretion untersucht. Da Glukosetoleranz und Insulinsekretion tageszeitlichen Schwankungen unterworfen sind (1, 7), erfolgten alle Belastungsversuche in der Zeit zwischen 8.00 Uhr und 9.00 Uhr morgens. Aus den Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß die nach intravenöser Glukoseapplikation am Ende der Behandlungsperiode von 10 Tagen gefundenen Insulinkonzentrationen insgesamt höher waren als zu Therapiebeginn. Dies gilt nicht nur für die Prednison-, sondern auch für die Flucortolon-Applikation.

Der statistischen Auswertung der Insulinreaktionsflächen war zu entnehmen, daß Prednison und Flucortolon unter den beschriebenen Therapiebedingungen bei Stoffwechselgesunden keine Abnahme der Insulinsekretion bewirken.

Brian F. Johnson (6) kam in seinen Untersuchungen zu ähnlichen Ergebnissen. Er führte bei 39 Frauen mit potentielltem Diabetes mellitus sowie bei 9 Kontrollpersonen je zwei intravenöse Glukosetoleranzprüfungen durch. 4, 12 und 20 Stunden vor der zweiten B-Zellenstimulation wurden den Probanden beider Gruppen je 80 mg Cortisol oral verabreicht. Es zeigte sich, daß die Steroid-Prämedikation in beiden Gruppen einen signifikanten Anstieg der Insulinspitzenkonzentration um etwa 50 % bewirkte.

Auch Perley (19) untersuchte den Einfluß von Glukokortikoiden auf den Seruminsulinspiegel. Er verabreichte 24 gesunden Probanden während eines Versuchszeitraumes von zwei oder drei Tagen 4 x 2,0 mg Dexamethason/d. Nach der letzten Dexamethasongabe wurde ein oraler Glukosebelastungstest (100 g Glukose) durchgeführt. Die Insulinreaktionsflächen waren nach Dexamethasoneinnahme signifikant größer, sie erreichten das 3- bis 5fache des Ausgangswertes.

Modigliani (17) untersuchte den Langzeiteffekt von Glukokortikoiden auf Glukosetoleranz und Insulinsekretion bei 15 Patienten mit unbehandeltem Cushing-Syndrom. Hierzu wurden während einer oralen Glukosebelastung und einer Arginin-Infusion die Serum-Insulinkonzentrationen und die Glukosewerte bestimmt. 12 der Patienten wiesen einen pathologischen Glukosebelastungstest auf. 5 Patienten zeigten während der oralen Glukosebelastung

eine statistisch signifikante Hyperinsulinämie. Der nach 60 Minuten erreichte Mittelwert der Insulinspitzenkonzentration betrug 173 μ E/ml. Als Ursache für die unter Glukokortikoideinfluß höhere Insulinsekretionsrate wurde eine Vergrößerung und eine zahlenmäßige Zunahme der B-Zellen diskutiert (16).

Hausberger (12) untersuchte den Einfluß von Hydrocortison auf Körpergewicht und Glukosestoffwechsel sowie auf morphologische Parameter der Inselzellen von Meerschweinchen. Elf Tieren wurde subkutan Hydrocortison verabreicht. Der ausgeprägteste diabetogene Effekt wurde nach Verabreichung von je 5 mg Hydrocortison am Morgen und am Abend erreicht. Die Behandlungsdauer betrug 12 bis 150 Tage. Es wurden täglich die Nüchternblutzuckerwerte (bis 300 mg/dl) und die Glukoseausscheidung bestimmt. Beide Parameter zeigten einen signifikanten Anstieg. Insulinkonzentrationen wurden nicht gemessen. 33 Tage nach der letzten Hydrocortisonapplikation wurden die Tiere getötet und das Pankreas histologisch untersucht. Hierbei wurden eine ausgeprägte Hypertrophie und "das Auftreten neuer Zellformationen" der Langerhans'schen Inseln gefunden. Es wäre also denkbar, daß eine nach Langzeitgabe von Hydrocortison auftretende Hyperglykämie mit adaptiven Veränderungen des Inselorgans beantwortet wird. Die Frage, ob Hyperplasie und Hypertrophie der Langerhans'schen Inselzellen von Meerschweinchen direkt oder nur indirekt (z. B. über die Glukoneogenese) durch Glukokortikoide entstehen, ist bislang noch ungeklärt.

Ein weiteres Ziel dieser Studie war der direkte Vergleich der diabetogenen Potenz von Prednison und Fluocortolon unter standardisierten Bedingungen. Hierbei zeigte sich, daß sich beide Kortikoide in ihrer Wirkung auf Glukosetoleranz und Insulinsekretion nicht unterscheiden. Dies gilt zunächst für die Dosis von 20 mg/d für orale und zirkadiane Applikation sowie für die Therapiedauer von 10 Tagen. Weiterführenden Untersuchungen muß es vorbehalten bleiben, den Effekt höherer Dosierungen, längerer Behandlungsperioden und verschiedener Behandlungskonzepte zu prüfen. Darüber hinaus ergibt sich die Frage, ob Stoffwechselgesunde prinzipiell anders reagieren als Kranke mit verschiedenen Ursachen eines gestörten Glukosestoffwechsels.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte die diabetogene Potenz der beiden synthetischen Glukokortikoide Prednison und Fluocortolon unter standardisierten Versuchsbedingungen ermittelt werden.

Die Untersuchungen erfolgten für die limitierte Behandlungsdauer von 10 Tagen. Die täglich oral verabreichte Wirkstoffmenge betrug 20 mg. 12 stoffwechselgesunde Probanden nahmen im intraindividuellen Vergleich und in randomisierter Reihenfolge freiwillig an der Studie teil. Als Parameter für die diabetogene Potenz diente der intravenöse Glukosetoleranztest mit Berechnung der Glukosereaktionsflächen, Ermittlung der Assimilationskoeffizienten und Bestimmung der Insulinreaktionsflächen.

Aus den Untersuchungsergebnissen lassen sich unter Berücksichtigung der verfügbaren Literatur folgende Aussagen ableiten:

1. Für die diabetogene Potenz von Prednison und Fluocortolon existieren bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine exakt ermittelten Äquivalenzbeziehungen.
2. Prednison und Fluocortolon bewirken unter den gewählten Versuchsbedingungen (Tagesdosis 20 mg, Therapiedauer 10 Tage) keine Abnahme der Glukosetoleranz. Inwieweit dieses Resultat für längere Behandlungsperioden und höhere Tagesdosen zutrifft, muß weiterführenden Untersuchungen vorbehalten bleiben.

3. Prednison und Fluocortolon zeigen unter den gewählten Versuchsbedingungen keinen unterschiedlichen Einfluß auf Glukosereaktionsflächen, Glukoseassimilationskoeffizienten und Insulinreaktionsflächen.
4. Als Ursache für die ausbleibende Abnahme der Glukosetoleranz nach 10tägiger oraler Applikation von 20 mg Prednison bzw. 20 mg Fluocortolon könnten aufgrund tierexperimenteller Studien adaptive Veränderungen des Inselorgans mit einer Zunahme der Insulinsekretion von Bedeutung sein.
5. Weiterführenden Untersuchungen muß es vorbehalten bleiben, die letztlich noch nicht geklärte Frage der diabetogenen Wirkung der im Handel befindlichen Glukokortikoide beantworten zu helfen.

6. Danksagung

Herrn Professor Dr. Grabner möchte ich für die Überlassung des Themas, seine Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit und seine Beratung bei der Abfassung des Manuskriptes sehr herzlich danken.

Herrn Professor Dr. Demling danke ich für die Arbeitsmöglichkeit in seiner Klinik und für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Diplomphysiker R. Neuwirth danke ich für seine freundliche Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Meine Verwandten Paula Scharf, Max Scharf, Leander Scharf und meine Bekannten Christa Trautwein, Elisabeth Trautwein, Uwe Hercksen, Rudi Huber, Javir Fernandez, Horst Langguth, Martin Rathke und Dennis Brain haben durch ihre selbstlose Bereitschaft, sich als Versuchsteilnehmer zur Verfügung zu stellen, meine Arbeit erst ermöglicht.

Ihnen allen ganz herzlichen Dank.

7. Tabellen

Tabelle 1:

Probanden

Proband	Alter	Körpergewicht	Geschlecht
1	53 J.	78 kg	männlich
2	26 J.	63 kg	männlich
3	30 J.	68 kg	männlich
4	25 J.	71 kg	männlich
5	31 J.	65 kg	weiblich
6	25 J.	51 kg	weiblich
7	25 J.	62 kg	männlich
8	25 J.	57 kg	männlich
9	51 J.	60 kg	weiblich
10	27 J.	82 kg	männlich
11	22 J.	50 kg	männlich
12	29 J.	66 kg	männlich
Mittelwert	31 J.	66 kg	

Tabelle 2:

Serum-Glukosekonzentrationen (mg/dl) von Stoffwechselgesunden (n = 12) vor und nach oraler Belastung mit dem Oligosaccharidgemisch Dextro-OGT ($\approx$ 100 g resorbierbarer Glukose).

Proband	0 min.	30 min.	60 min.	90 min.	120 min.
1	112	184	172	159	135
2	81	162	143	112	86
3	90	174	142	118	113
4	80	125	168	116	112
5	86	126	174	156	148
6	87	138	107	97	84
7	81	136	90	85	61
8	81	116	116	90	116
9	86	177	154	118	115
10	71	135	102	96	123
11	82	123	122	97	90
12	78	180	141	119	100

Tabelle 3 a:

Serum-Glukosekonzentrationen (mg/dl) von Stoffwechselgesunden (n = 12) vor und nach intravenöser Glukoseapplikation von 0,5 g/kg Körpergewicht vor Verabreichung von Prednison

Prob.	Zeit (min.)							
	0	5	10	20	30	40	50	60
1	99	292	278	232	186	162	146	115
2	87	266	252	212	148	153	118	94
3	108	266	251	238	237	187	174	147
4	83	251	259	231	210	189	173	146
5	93	319	301	271	243	217	186	160
6	71	237	218	198	171	152	128	97
7	90	304	223	174	133	74	59	64
8	86	284	257	177	138	92	73	69
9	88	305	272	226	187	148	125	96
10	100	310	271	239	221	195	169	153
11	70	264	245	210	175	154	130	115
12	68	256	230	211	192	175	150	129
M	86,9	279,5	255,5	218,3	189,8	158,2	135,9	115,4
AC	79,0	262,7	240,8	200,9	167,9	132,1	110,8	94,9
EC	94,9	296,3	270,2	235,6	211,6	184,3	161,0	136,0

M = arithmetisches Mittel

AC = unterer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

EC = oberer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

Tabelle 3 b:

Serum-Glukosekonzentrationen (mg/dl) von Stoffwechselgesunden (n = 12) vor und nach intravenöser Glukoseapplikation von 0,5 g/kg Körpergewicht nach 10tägiger Verabreichung von 20 mg Prednison/d oral

Prob.	Zeit (min.)							
	0	5	10	20	30	40	50	60
1	96	310	283	238	195	167	140	125
2	84	262	235	187	148	119	86	73
3	75	282	269	248	222	200	182	159
4	83	271	245	213	179	151	123	102
5	88	329	317	260	227	202	179	158
6	72	224	238	225	177	153	127	108
7	93	297	237	148	93	71	66	64
8	86	289	260	185	119	89	69	64
9	75	271	246	153	113	79	59	51
10	110	316	282	239	181	155	136	123
11	77	274	261	213	181	150	130	98
12	77	270	235	223	198	169	147	124
M	84,7	281,6	259,0	211,0	169,3	142,1	120,3	104,1
AC	77,7	264,0	243,0	188,2	142,9	114,3	93,7	81,3
EC	91,6	299,1	275,0	233,8	195,8	169,9	146,9	126,9

M = arithmetisches Mittel

AC = unterer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

EC = oberer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

Tabelle 4 a:

Serum-Glukosekonzentrationen (mg/dl) von Stoffwechselgesunden (n = 12) vor und nach intravenöser Glukoseapplikation von 0,5 g/kg Körpergewicht vor Verabreichung von Fluocortolon

Prob.	Zeit (min.)							
	0	5	10	20	30	40	50	60
1	100	291	287	249	209	163	148	122
2	103	287	252	187	141	106	83	77
3	83	334	304	273	246	204	180	167
4	71	265	243	223	200	182	174	159
5	88	305	274	254	224	192	173	74
6	74	248	204	162	124	108	82	69
7	79	265	226	143	96	77	77	77
8	88	267	238	172	108	84	76	77
9	113	314	326	299	272	258	226	210
10	107	279	246	181	140	118	101	99
11	104	317	278	219	177	155	133	118
12	77	243	204	156	119	99	80	70
M	89,9	285,2	256,8	209,8	171,5	145,5	127,8	-
MD	-	-	-	-	-	-	-	88,0
AC	80,6	266,9	232,7	177,7	134,6	110,0	94,9	74,0
EC	99,2	303,5	281,0	242,0	208,4	171,0	160,6	159,0

M = arithmetisches Mittel

MD = Median

AC = unterer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

EC = oberer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

Tabelle 4 b:

Serum-Glukosekonzentrationen (mg/dl) von Stoffwechselgesunden (n = 12) vor und nach intravenöser Glukoseapplikation von 0,5 g/kg Körpergewicht nach 10tägiger Verabreichung von 20 mg Fluocortolon/d oral

Prob.	Zeit (min.)							
	0	5	10	20	30	40	50	60
1	84	288	255	190	165	141	126	103
2	95	290	258	186	146	100	90	68
3	88	320	300	265	237	205	137	155
4	76	273	244	210	177	146	127	109
5	96	319	296	251	226	193	175	148
6	66	174	186	154	106	71	47	43
7	75	273	140	83	66	59	58	48
8	83	266	240	193	138	99	82	70
9	97	325	292	244	192	147	114	99
10	103	303	271	197	142	114	101	96
11	101	303	285	243	214	195	174	154
12	71	254	211	173	136	100	83	65
M	86,3	282,3	248,2	199,1	162,0	130,8	112,5	96,5
AC	78,4	256,3	217,3	167,3	130,0	99,8	84,4	71,3
EC	94,1	308,4	279,0	230,9	194,0	161,7	140,6	121,7

M = arithmetisches Mittel

AC = unterer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

EC = oberer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

Tabelle 5 a:

Serum-Insulinkonzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) von Stoffwechselgesunden ($n = 12$) vor und nach intravenöser Glukoseapplikation von $0,5 \text{ g/kg}$ Körpergewicht vor Verabreichung von Prednison

Prob.	Zeit (min.)							
	0	5	10	20	30	40	50	60
1	10	35	36	31	43	36	39	27
2	11	53	51	42	40	37	36	12
3	27	24	25	36	33	34	39	39
4	13	34	29	29	33	32	40	34
5	20	27	29	31	37	41	40	43
6	7	16	16	13	15	12	15	12
7	9	117	69	17	12	13	9	9
8	14	73	53	56	33	21	20	14
9	13	41	32	30	29	25	29	33
10	15	57	38	35	32	22	24	7
11	16	39	45	27	36	34	23	24
12	25	61	56	49	54	52	54	44
M	15,0	48,1	39,9	33,0	33,1	29,9	30,7	24,8
AC	11,1	30,7	30,3	25,3	25,9	22,5	22,5	16,1
EC	18,9	65,4	49,6	40,7	40,2	37,4	38,8	33,5

M = arithmetisches Mittel

AC = unterer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

EC = oberer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

Tabelle 5 b:

Serum-Insulinkonzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) von Stoffwechselgesunden ($n = 12$) vor und nach intravenöser Glukoseapplikation von 0,5 g/kg Körpergewicht nach 10tägiger Verabreichung von 20 mg Prednison/d oral

Prob.	Zeit (min.)							
	0	5	10	20	30	40	50	60
1	10	40	41	44	33	34	33	25
2	5	54	24	22	18	13	7	6
3	20	35	35	38	37	42	56	49
4	17	65	69	48	54	40	34	22
5	20	38	38	36	40	36	28	32
6	7	23	26	25	26	24	25	17
7	16	210	80	52	39	42	17	15
8	15	114	92	76	58	43	31	22
9	13	56	74	60	44	34	17	12
10	10	50	85	58	52	28	21	10
11	18	33	40	33	35	40	37	37
12	30	86	83	87	77	78	72	65
M	15,1	-	57,3	48,3	42,8	-	31,5	26,0
MD	-	52,0	-	-	-	38,0	-	-
AC	10,8	35,0	41,1	35,8	32,8	28,0	20,2	15,0
EC	19,4	86,0	73,4	60,7	52,7	42,0	42,8	37,0

M = arithmetisches Mittel

MD = Median

AC = unterer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

EC = oberer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

Tabelle 6 a:

Serum-Insulinkonzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) von Stoffwechselgesunden ($n = 12$) vor und nach intravenöser Glukoseapplikation von $0,5 \text{ g/kg}$ Körpergewicht vor Verabreichung von Fluocortolon

Prob.	Zeit (min.)							
	0	5	10	20	30	40	50	60
1	16	35	38	40	60	58	46	33
2	4	22	19	14	9	6	5	5
3	13	28	29	31	28	30	26	21
4	10	43	42	26	17	16	11	13
5	16	39	33	40	34	36	33	36
6	6	27	25	26	21	23	17	15
7	11	120	78	48	44	19	16	9
8	23	157	111	78	52	36	20	30
9	11	24	32	26	26	26	26	17
10	19	44	37	31	29	17	25	26
11	13	31	30	27	26	27	23	25
12	16	56	45	34	28	31	21	18
M	13,2	-	-	35,1	31,2	27,1	22,4	20,7
MD	-	37,0	35,0	-	-	-	-	-
AC	9,8	27,0	29,0	24,9	22,0	18,8	15,7	14,6
EC	16,5	56,0	45,0	45,3	40,4	35,4	29,1	26,8

M = arithmetisches Mittel

MD = Median

AC = unterer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

EC = oberer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

Tabelle 6 b:

Serum-Insulinkonzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) von Stoffwechselgesunden ($n = 12$) vor und nach intravenöser Glukoseapplikation von $0,5 \text{ g/kg}$ Körpergewicht nach 10tägiger Verabreichung von 20 mg Fluocortolon/d oral

Prob.	Zeit (min.)							
	0	5	10	20	30	40	50	60
1	11	81	64	46	47	33	27	24
2	4	36	19	12	10	6	7	4
3	19	46	45	58	61	66	70	53
4	11	46	56	49	44	49	31	27
5	16	36	39	38	38	41	38	30
6	12	30	25	23	21	14	12	7
7	11	140	82	60	33	18	17	17
8	26	147	135	69	59	33	32	31
9	10	47	45	46	27	19	14	11
10	14	69	59	44	43	31	25	18
11	22	41	36	31	36	32	33	31
12	21	73	61	50	44	32	25	20
M	14,8	-	55,5	43,8	38,6	31,2	27,6	22,8
MD	-	46,5	-	-	-	-	-	-
AC	10,8	39,0	36,1	33,7	29,3	20,9	17,2	14,4
EC	18,7	81,0	74,9	54,0	47,9	41,5	38,0	31,3

M = arithmetisches Mittel

MD = Median

AC = unterer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

EC = oberer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

Tabelle 7:

Unkorrigierte und korrigierte Glukosereaktions-
flächen zu Versuchsbeginn (F_a) und nach 10tägiger
Verabreichung von 20 mg Prednison/d (F_p) oral

a) unkorrigierte RF (FE) b) korrigierte RF (FE)

Prob.	F_a	F_p	$F_p - F_a$	F_a	F_p	$F_p - F_a$
1	58,6	59,2	0,6	29,2	31,0	1,8
2	60,9	64,2	3,3	29,1	41,4	12,3
3	52,7	45,2	- 7,5	26,9	20,3	- 6,6
4	60,7	53,0	- 7,7	36,7	28,4	- 8,3
5	70,2	67,4	- 2,8	42,4	41,0	- 1,4
6	49,3	52,9	3,6	28,3	31,3	3,0
7	43,1	41,6	- 1,5	18,3	17,0	- 1,3
8	41,8	36,9	- 4,9	16,5	12,8	- 3,7
9	56,1	36,8	-19,3	29,7	15,6	-14,1
10	52,5	53,0	0,5	31,5	29,9	- 1,6
11	64,7	56,9	- 7,8	34,7	23,9	-10,8
12	45,4	56,3	10,9	24,4	33,8	9,4
M	54,67	51,95	- 2,72	28,98	27,2	- 1,78
AC	46,71	41,07	- 1,98	24,80	21,31	- 2,13
EC	60,79	55,21	- 0,10	31,25	29,11	4,13

M = arithmetisches Mittel
AC = unterer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches
EC = oberer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches
FE = Flächeneinheiten

Tabelle 8:

Unkorrigierte und korrigierte Glukosereaktions-
flächen zu Versuchsbeginn (F_a) und nach 10tägiger
Verabreichung von 20 mg Fluocortolon (F_f) oral

a) unkorrigierte RF (FE) b) korrigierte RF (FE)

Prob.	F_a	F_f	$F_f - F_a$	F_a	F_f	$F_f - F_a$
1	60,0	50,0	- 9,6	30,0	25,4	- 4,6
2	69,4	68,3	- 1,1	45,0	41,9	- 3,1
3	45,5	45,3	- 0,2	18,0	18,3	0,3
4	61,7	52,4	- 9,3	40,1	29,6	-10,5
5	62,9	65,5	2,6	36,5	36,7	0,2
6	39,1	32,0	- 7,1	17,4	13,7	- 3,7
7	40,0	43,6	3,6	16,2	19,0	2,8
8	35,2	26,4	- 8,8	13,4	6,7	- 6,7
9	79,0	56,6	-22,4	45,4	27,8	-17,6
10	57,1	64,2	7,1	25,0	34,1	9,1
11	46,8	48,1	1,3	15,3	17,5	2,2
12	38,7	40,1	2,0	15,9	19,7	3,8
M	52,95	49,48	- 3,48	26,52	24,20	- 2,32
AC	43,21	39,66	- 4,01	20,93	19,67	- 4,21
EC	59,33	51,67	- 1,42	28,91	26,98	2,17

M = arithmetisches Mittel

AC = unterer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

EC = oberer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

FE = Flächeneinheiten

Tabelle 9:

Glukoseassimilationskoeffizienten (K) von Stoffwechselgesunden (n = 12)

a) vor und nach 10tägiger Verabreichung von 20 mg Prednison/d (K_a ; K_p)				b) vor und nach 10tägiger Verabreichung von 20 mg Fluocortolon/d (K_a ; K_f)		
Prob.	K_a	K_p	$K_p - K_a$	K_a	K_f	$K_f - K_a$
1	1,67	1,78	0,11	1,65	1,87	0,22
2	1,12	0,99	-0,13	1,33	1,32	-0,01
3	1,90	2,33	0,43	2,48	2,94	0,46
4	1,02	1,78	0,76	1,01	1,69	0,68
5	1,03	1,35	0,32	1,21	1,35	0,14
6	1,41	1,63	0,22	2,43	3,50	1,07
7	3,05	2,95	-0,10	3,30	3,35	0,25
8	4,08	4,85	0,77	5,54	4,62	-0,92
9	0,92	2,31	1,39	2,09	3,65	1,56
10	1,72	1,33	-0,39	1,59	1,73	0,14
11	2,41	3,03	0,67	1,31	1,97	0,66
12	1,19	1,41	0,22	2,77	2,62	-0,15
M	1,793	2,149	0,356	2,226	2,568	0,342
AC	1,184	1,469	0,046	1,426	1,884	-0,056
EC	2,403	2,829	0,665	3,026	3,251	0,739

M = arithmetisches Mittel

AC = unterer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

EC = oberer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

Tabelle 10:

Unkorrigierte und korrigierte Insulinreaktions-
flächen von Stoffwechselgesunden ($n = 12$) zu Ver-
suchsbeginn (F_a) und nach 10tägiger Verabreichung
von 20 mg Prednison/d (F_p) oral

a) unkorrigierte RF (FE) b) korrigierte RF (FE)

Prob.	F_a	F_p	$F_p - F_a$	F_a	F_p	$F_p - F_a$
1	42,2	41,9	- 0,3	30,2	29,3	- 0,9
2	40,2	49,5	9,3	7,8	25,5	17,7
3	45,4	22,0	-23,4	31,6	15,4	-16,2
4	38,6	55,2	16,6	23,0	34,8	11,8
5	42,2	41,7	- 0,5	17,6	17,7	0,1
6	16,7	28,2	11,5	8,3	21,0	12,7
7	43,0	69,5	26,5	26,2	50,9	24,7
8	33,4	65,3	31,9	22,6	46,1	23,5
9	35,6	49,7	14,1	19,4	33,5	14,1
10	38,2	42,8	4,6	19,0	20,6	1,6
11	36,0	50,9	14,9	17,4	38,9	21,5
12	62,9	92,2	29,3	32,9	56,2	23,3
M	39,53	50,74	11,21	21,33	32,49	11,16
AC	32,91	38,84	1,52	16,13	23,97	3,14
EC	46,16	62,65	20,89	26,54	41,01	19,18

M = arithmetisches Mittel

AC = unterer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

EC = oberer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

FE = Flächeneinheiten

Tabelle 11:

Unkorrigierte und korrigierte Insulinreaktions-
flächen von Stoffwechselgesunden ($n = 12$) zu Ver-
suchsbeginn (F_a) und nach 10tägiger Verabreichung
von 20 mg Fluocortolon/d (F_f) oral

a) unkorrigierte RF (FE) b) korrigierte RF (FE)

Prob.	F_a	F_f	$F_f - F_a$	F_a	F_f	$F_f - F_a$
1	52,0	51,3	- 0,7	32,8	37,5	4,7
2	33,1	68,9	35,8	16,9	41,1	24,2
3	13,8	14,7	0,9	9,0	9,9	0,9
4	26,7	51,0	24,3	14,7	37,8	23,1
5	41,7	44,2	2,5	22,5	25,0	2,5
6	25,8	22,1	- 3,7	18,6	7,6	-11,0
7	73,8	77,3	3,5	46,2	45,5	- 0,7
8	50,2	54,3	4,1	36,4	41,1	4,7
9	30,4	34,3	3,9	16,6	22,3	5,7
10	31,6	40,2	8,6	15,4	13,8	- 1,6
11	34,0	46,6	12,6	11,2	29,8	18,6
12	37,7	52,8	15,1	18,5	27,6	9,1
M	37,57	46,48	-	-	28,25	6,68
MD	-	-	4,0	17,70	-	-
AC	27,73	35,31	0,9	14,70	20,07	- 0,01
EC	47,41	57,64	15,1	32,80	36,43	13,37

M = arithmetisches Mittel

MD = Median

AC = unterer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

EC = oberer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

FE = Flächeneinheiten

8. Literaturverzeichnis

1. Baker, I.A.,
Jarret, R.J.:
Diurnal variation in blood-sugar and plasma-insulin response to tolbutamide.
Lancet 2, 945 - 947 (1972)
2. Bastenie, P.A.,
Conrad, V.,
Franckson, J.R.M.:
Effect of Cortison on Carbohydrate Metabolism Measured by the "Glucose Assimilation Coefficient".
Diabetes 3, 205 - 209 (1954)
3. Bock, H.E.:
Schäden durch Nebennierenrindensteroidoide.
Der Internist 3, 459 - 471 (1962)
4. Bookman, J.J.:
Steroid Diabetes in Man.
Diabetes 2, 100 - 111 (1954)
5. Breuer, H.,
Burgmann, W.,
Schönfelder, M.:
Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit 16-Methylcorticosteron-Derivaten.
Arzneim.-Forsch. 14, 1208 - 1212 (1964)
6. Brian, F.J.,
Miles, L.E.M.:
Effect of cortisol on the insulin response to intravenous Glucose.
Amer. J. med. Sci. 266, 441 - 446 (1974)

7. Carrol, K.F.,
Nestel, P.J.:
Diurnal variation in glucose tolerance and insulin secretion in man.
Diabetes 22, 333 - 339 (1973)
8. Fiegel, G.,
Kukwa, D.:
Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Glukokortikoide im Kortikoid-Glukose-Toleranz-Test.
Int. J. clin. Pharmacol. 21, 94 - 100 (1969)
9. Fiegel, G.,
Kukwa, D.:
Auswertung der Ergebnisse des Kortikoid-Glukose-Toleranz-Tests an 3169 diabetesverdächtigen Kranken.
Arzneim.-Forsch. 21, 871 - 873 (1971)
10. Frawley, T.F.,
Kisteler, H.,
Shelley, T.:
Effects of Antiinflammatory Steroids on Carbohydrate Metabolism, with Emphasis on Hypoglycemic and Diabetic States.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 82, 868 - 885 (1959)
11. Grabner, W.,
Bergner, D.,
Sommer, B.:
Über die Zuverlässigkeit radioimmunologischer Insulinbestimmungen.
Schweiz. med. Wschr. 104, 234 - 239 (1974)

12. Hausberger, F.X., Steroid diabetes in guinea pigs: Effects of Hydrocortisone administration on blood and urinary glucose, nitrogen excretion, fat deposition and the islets of Langerhans.
Endocrinology 56, 533 - 540 (1955)
13. Kaiser, H.: Cortisonderivate in Klinik und Praxis.
Thieme, Stuttgart 1977
14. Kaiser, H.: Unterschiedliche diabetogene Wirkung der Glukokortikoide.
Dtsch. med. Wschr. 96, 1482 (1971)
15. Linke, A., Vergleichende Untersuchungen
Kitzmann, E., über die Wirkung der Cortisone
Weiss, G.: auf den Kohlenhydratstoffwechsel.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 67, 373 - 378 (1961)
16. McKiddie, M.T., The Relationship between
Jasani, M.K., Glucose Tolerance, Plasma
Buchanan, K.D., Insulin and Corticoid Therapie
Boyle, J.A., in Patients with Rheumatoid
Buchman, W.W.: Arthritis.
Metabolism 17, 730 - 739 (1968)

17. Modigliani, E.,
Strauch, G.,
Luton, J.P.,
Bricaire, H.: Effets du glucose et de
l'arginine sur la secretion
d'insuline au cours des
syndromes de Cushing.
Diabetologia 6, 8 - 14 (1970)
18. Olefsky, J.M.,
Kimmerling, G.: Effects of glucocorticoids
on carbohydrate metabolism.
Amer. J. med. Sci. 271, 202 -
210 (1976)
19. Perley, M.,
Kipnis, D.M.: Effect of Glucocorticoids
on Plasma Insulin.
New Engl. J. Med. 274, 1237 -
1241 (1966)
20. Pfeiffer, E.F.: Handbuch des Diabetes mellitus.
The Cortico-Adrenal and Dia-
betes.
J.F. Lehmanns Verlag, München
Band II, 887 - 893, 902 - 912
(1971)
21. Sauer, H.,
Rausch-Stroomann, J.G.: Klinik und Therapie des
Steroiddiabetes.
Dtsch. med. Wschr. 89, 2130 -
2136 (1964)

22. Schmidt, F.H.: Enzymatische Methoden zur
Bestimmung von Blut- und
Harnzucker unter Berücksich-
tigung von Vergleichsunter-
suchungen mit klassischen
Methoden.
Der Internist 4, 554 - 559
(1963)
23. Schubert, G.E., Beitrag zur Klinik des
Schulte, H.D.: Steroiddiabetes.
Dtsch. med. Wschr. 88, 1174 -
1188 (1963)
24. Scriba, P.C., Wirkungen und Nebenwirkungen
Werder, K.: der Glucocorticoide.
Der Internist 13, 261 - 269
(1972)
25. Scriba, P.C., Zur Früherfassung einer la-
Schwarz, K.: tenten diabetischen Stoff-
wechsellage.
Münch. med. Wschr. 35,
1522 - 1527 (1964)
26. Thorn, G.W., Highly Potent Adrenal
Renold, A.E., Cortical Steroids: Structure
Morse, W., and Biologic Activity.
Goldfien, A., Ann. int. med. 43, 979 - 1000
William, I.: (1955)

27. West, K.M., Response of the Blood
Wood, D.A.: Glucose to Glucocorticoids
 in Man.
 Diabetes 8, 22 - 28 (1959)
28. West, K.M.: Comparison of the Hyper-
 glycemie Effect of Gluco-
 corticoids in Human Beings.
 Diabetes 6, 168 - 175 (1957)
29. Yalow, R.S., Immunoassay of endogenous
Berson, S.A.: plasma insulin in man.
 J. Clin. Invest. 39, 1157 -
 1163 (1960)
30. Zicha, L., Vergleichende Untersuchungen
Feig, A.W.: über den Einfluß von Para-
 methason und Betamethason
 auf die orale und intravenöse
 Glucosetoleranz.
 Arzneim. Forsch. 17, 1582 -
 1584 (1967)

9. Lebenslauf

Name: Hans Scharf

Geburtstag: 31. Dezember 1949

Geburtsort: 8621 Marktzeuln

Eltern: Max Scharf, Kaufmann
Paula Scharf, geb. Ungemach

Schulbesuch: 1956 - 1961 Volksschule Marktzeuln
1962 - 1966 Staatl. Realschule
Burgkunstadt
1970 - 1972 Bayernkolleg Schweinfurt
Abitur Juni 1972

Ausbildung: 1966 - 1969 Lehrzeit mit Abschluß:
Chemielaborant
Farbwerke Hoechst AG

Studium: Wintersemester 1972/73
Hochschule Bamberg
Fachrichtung Pharmazie
Sommersemester 1973
Georg-August-Universität Göttingen
Humanmedizin
Wintersemester 1973/74 bis
Sommersemester 1979
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Approbation: 5. Juni 1979

Grundwehrdienst: Sept. 1979 - Sept. 1980
als Truppenarzt in Pfreimd

Arbeitgeber: Seit 1. Dezember 1980
Kreiskrankenhaus Kronach
Innere Abteilung



